

УРОВЕНЬ ТРИПТОФАНОВЫХ СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ ДИНАМИКОЙ РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ

© 2024 г. О. П. Шатова^{1,2,*}, И. М. Колесникова^{1,3}, Е. М. Ягодкина¹,
С. С. Кайдошко¹, А. М. Гапонов⁴, С. А. Румянцев^{1,3}, А. В. Шестопапов^{1,3}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

⁴ Научный центр цифровой и трансляционной биомедицины
“Центр молекулярного здоровья”, Москва, Россия

* e-mail: shatova.op@gmail.com

Поступила в редакцию 30.01.2024 г.

После доработки 24. 05.2024 г.

Принята к публикации 26.05.2024 г.

Высокая заболеваемость ожирением у детей является крайне актуальной проблемой современной системы здравоохранения многих стран. Отмечается рост заболеваемости ожирением у детей и в России, что опасно не только развитием соматических сопутствующих патологий, но и нарушением социальной адаптации детей. Вне сомнения, поиск ранних биохимических показателей стабилизации и прогресса ожирения в более старшем возрасте имеет очень важное значение для формирования группы риска и своевременной профилактики развития ожирения и его осложнений. В нашем исследовании было показано, что при оценке различной динамики развития ожирения необходимо учитывать пол ребенка, что игнорируется во многих случаях. В качестве индикатора, ассоциированного со стабилизацией или прогрессированием ожирения у девочек, может рассматриваться снижение сывороточной концентрации серотонина. Тогда как у мальчиков, склонных к стабилизации и/или прогрессированию ожирения, в качестве маркера-предиктора может выступать сниженный сывороточный уровень индол-3-акрилата. Также потенциальным показателем стабилизации/прогресса ожирения у детей обоих полов может быть повышенный уровень индол-3-карбоксальдегида в кале.

Ключевые слова: детское ожирение, метаболизм триптофана, динамика развития ожирения, серотонин, индол-3-акрилат

DOI: 10.31857/S0044452924040022, EDN: YQHJMC

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдается эпидемия ожирения среди детей. В Российской Федерации в 2020 г. в возрастной группе 1–14 лет насчитывалось 90,7 тыс. детей с впервые установленным ожирением, в то время как в 2005 г. данный показатель составлял 55,8 тыс. детей [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с 1975 года общая распространенность ожирения во всем мире выросла почти в три раза. Среди детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет распространенность избыточного веса и ожирения возросла еще более резко: избыточный вес увеличился с всего лишь 4% в 1975 г. до более 18% в 2016 г., а ожирение увеличилось с менее 1% в 1975 г. до 6% в 2016 г. у девочек и 8% у мальчиков. Это эквивалентно более чем 340 миллионам детей

и подростков с избыточным весом и 124 миллионам детей и подростков, страдающих ожирением во всем мире в 2016 г. [2]. Известно, что детское и подростковое ожирение может прогрессировать во взрослом возрасте [3]. Также оно является фактором риска многих хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа (СД2Т), артериальную гипертензию и другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [4]. Детское и подростковое ожирение связано с более высокой смертностью во взрослом возрасте [5], а на основании данных исследования “Глобального бремени болезней” в период с 2020 по 2030 г. прогнозируется увеличение общей смертности (на 42,7%), связанной именно с ожирением [6]. Кроме того, повышенная распространенность нарушений гликолипидного метаболизма у детей

и подростков имеет четко установленную корреляцию с ССЗ и СД2Т во взрослом возрасте [7].

Общеизвестно, что триптофановые сигнальные молекулы играют важную роль в физиологии организма человека. Так, кинуреновая и хинолиновая кислоты имеют нейропротекторное значение, серотонин модулирует циркадные ритмы и аппетит [8], индол-3-ацетат и индол-3-лактат регулируют обмен липидов, а индол-3-пропионат влияет на проницаемость кишечника [9]. Кинуренин является доминантным метаболитом обмена триптофана и его уровень зачастую связывают с развитием ожирения [10]. Существует целый ряд работ, которые демонстрируют вовлеченность обмена триптофана и его метаболитов в патогенез ожирения [11], метаболического синдрома [12], СД2Т [13]. Вовлеченность триптофановых метаболитов в развитие ожирения обусловлена очень многими факторами, начиная от регуляции пищевого поведения и подавления синтеза жирных кислот в печени [8] и заканчивая пока не очень хорошо понятными функциями индол-3-акрилата. Производные триптофана играют важную роль в таких осях регуляции, сформированными микробиотическими сигнальными молекулами, как “кишечник — жировая ткань” и “кишечник — мозг” [14]. Существует три ключевых направления метаболизма триптофана в организме человека: индолный, серотониновый и кинурениновый пути (рис. 1).

Абсолютно все метаболиты обмена триптофана являются сигнальными молекулами [15] и выполняют как протективные функции при развитии ожирения, так и негативно влияют на метаболический профиль больных с ожирением [9]. Так как ожирение — это хроническое вялотекущее воспаление, то у больных с ожирением интенсифицируется кинурениновый путь благодаря срабатыванию так называемого “кинуренинового переключателя” [16]. Повышается как содержание самого кинуренина в сыворотке крови, так и некоторых его метаболитов на фоне повышения провоспалительных цитокинов [10]. Также было показано, что Z-показатель индекса массы тела (ИМТ) у детей и масса жира в организме положительно коррелируют с концентрацией кинуренина и активностью регуляторного фермента кинуренинового обмена — индол-2,4-диоксигеназой (IDO) и отрицательно коррелируют с содержанием серотонина в сыворотке крови [4]. Однако не проводился анализ в зависимости от пола детей [4].

Вне сомнения наличие специфичных и чувствительных маркеров прогрессирования ожирения у детей во взрослом возрасте могло бы иметь важное значение как для выделения группы риска и проведения профилактических мероприятий, так и для понимания патогенетических звеньев. Некоторыми

исследователями были предложены различные биохимические маркеры прогнозирования клинического течения детского/подросткового ожирения. Так, определение уровня сывороточного холестерина и С-реактивного белка могут быть полезными в плане прогнозирования прогрессии ожирения у детей во взрослом возрасте [17]. При этом данные показатели являются более специфичным отражением развития метаболического синдрома и эндотелиальной дисфункции. Также к прогностическим факторам риска развития ожирения у младенцев (в исследовании дети до 2-х лет) являются высокие уровни инсулина и лептина и низкий уровень адипонектина в сыворотке крови [3]. Было показано, что у детей с ожирением в возрасте 9–19 лет в сыворотке крови были повышены уровни триптофана и кинуренина и напротив снижена концентрация серотонина [4]. Однако не было изучено можно ли по уровню данных метаболитов прогнозировать прогресс или регресс ожирения через несколько лет.

Целью нашего исследования было оценить содержание метаболитов обмена триптофана у детей с ожирением в зависимости от пола ребенка и стабилизации/прогресса или регресса заболевания через четыре года.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемые группы

В одноцентровом проспективном исследовании на базе Детской городской больницы № 1, г. Ростов-на-Дону; ООО “Центр Молекулярного Здоровья”, г. Москва; Казанского (Приволжского) федерального университета и Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова в период 2019–2020 гг. приняли участие 100 здоровых детей и 91 ребенок с ожирением I–III степени без наличия метаболического синдрома. SDS ИМТ для группы здоровых детей был меньше 1, тогда как у детей с ожирением SDS ИМТ соответствовал 2.0–3.9. Возраст детей был от 10 до 17 лет. В контрольной группе было 39 девочек и 61 мальчик. В группе ожирения (диагноз на основании клинических рекомендаций “Ожирение у детей”) [18] было 45 девочек и 46 мальчиков. Критерии включения: подписанное родителями добровольное информированное согласие и отсутствие приема анти-, про- и пребиотиков за 3 мес. до включения в исследование. Критерии исключения были: тяжелые соматические заболевания (хроническая сердечная недостаточность, хроническая печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность), любые заболевания желудочно-кишечного тракта, а также все острые заболевания. В группах наблюдения не было детей

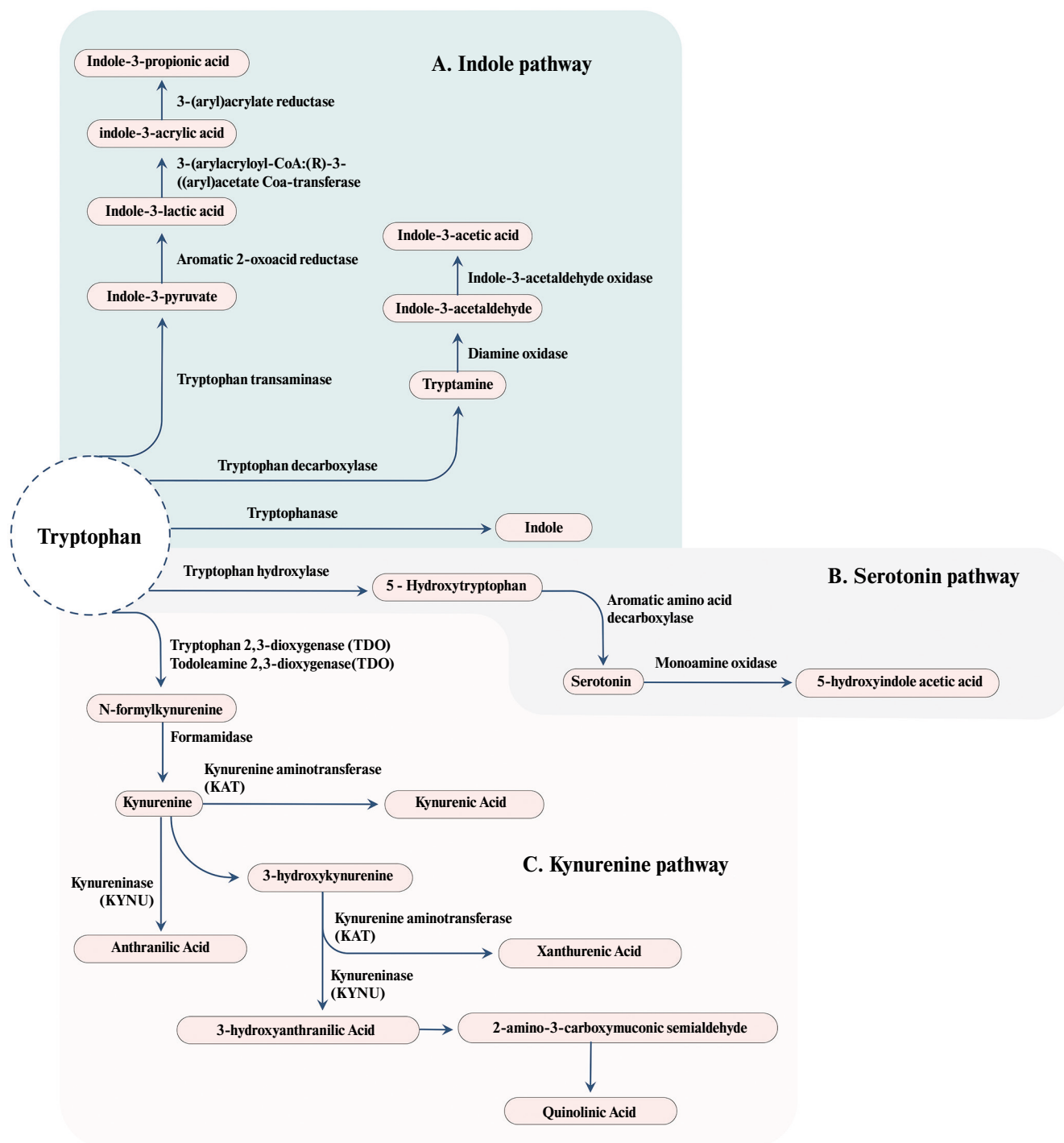


Рис. 1. Индольный, серотониновый и кинурениновый пути метаболизма триптофана [4, 8].

с преждевременным половым созреванием. Всем детям с ожирением была рекомендована низкокалорийная диета и комплекс физических упражнений. Спустя 4 г. была проведена оценка SDS ИМТ, на основании которой оценивалась динамика течения ожирения, в зависимости от которой пациенты с ожирением были распределены на две группы —

“Регрессия” ($n = 66$) и “Стабилизация/прогрессирование” ($n = 25$). Под регрессией ожирения понимали — снижение степени ожирения спустя 4 г. или уменьшение SDS ИМТ ниже 2.0 (избыточная или нормальная масса тела) для I-III степеней ожирения. Сохранение той же степени ожирения, которое было установлено изначально в 2019-2020 гг.

расценивалось как стабилизация ожирения. При увеличении степени ожирения спустя 4 г. ожирение оценивалось как прогрессирующее. У всех обследуемых было проведено изучение анамнеза (с целью анализа критериев включения и исключения из исследования), жалоб на момент обращения, проведен общеклинический осмотр (антропометрия для определения SDS ИМТ) и отбор образцов кала и крови.

Биохимический анализ

Для подготовки пробы сыворотки крови к 100 мкл сыворотки добавляли внутренний стандарт (2-гидроксиинicotиновую кислоту), осаждали белки ацетонитрилом, супернатант упаривали и перерастворяли в 10% метаноле в воде с добавлением 0.02% аскорбиновой кислоты.

Образцы кала лиофилизировали до сухого остатка, затем образец массой около 5 мг экстрагировали 50%-ным раствором метанола в воде с добавлением внутреннего стандарта и аскорбиновой кислоты. Пробоподготовку проводили следующим образом: 100 мкл каловых спиртовых экстрактов (калибраторы или КК) смешивали с раствором внутреннего стандарта 10 мкл исходного раствора, 10 мкг/мл раствора 2-гидроксиинicotиновой кислоты и 400 мкл ацетонитрила. Затем смесь встряхивали, центрифугировали в течение 10 мин при 13 000 об/мин и выпаривали досуха в вакуумном центрифужном испарителе при 37°C. Остатки далее восстанавливали 100 мкл раствора 0.02% аскорбиновой кислоты в 10%-м метаноле. После центрифугирования при 13000 об/мин в течение 10 мин ($g = 9.840$) образец анализировали методом ВЭЖХ-МС/МС. Затем 5 мкл экстракта вводили в жидкостный хроматограф для последующего анализа методом ВЭЖХ-МС/МС.

Хроматографическое разделение проводили с использованием аналитической колонки Discovery PFP HS F5 (2.1 × 150 мм; 3 мкм, Supelco Inc, St. Louis, Missouri, США). Для детектирования использовали масс-спектрометрический детектор на основе тройного квадруполя Agilent 6470 (Agilent inc.; США) MRM и электрораспылительной ионизацией. Характеристические для каждого соединения родительские и дочерние ионы для режима MRM, а также параметры ионизации и диссоциации оптимизировали с использованием стандартов исследуемых метаболитов. Полученный сигнал обрабатывали при помощи программного обеспечения Masshunter (Agilent inc.; США). Температуру колонки и скорость потока устанавливали на 40°C и 0.4 мл/мин соответственно. Подвижные фазы состоят из 0.1% водного раствора муравьиной кислоты (фаза А) и ацетонитрила (фаза В). Программа градиента была следующей: 0 мин — 1% В; 4 мин — 10% В; 9 мин — 90% В; 10 мин — 90% В; 10.1 — 1% В; 12 мин — 1% В. Ионизация элек-

трораспылением работала в положительном режиме. Основные параметры МС были следующими: температура газа — 300°C; расход газа — 8 л/мин; газ для распыления — 20 фунтов на квадратный дюйм; нагреватель защитного газа — 300; расход защитного газа — 10 л/мин; капиллярное напряжение — 3500 кВ. Расчет концентраций метаболитов проводили методом внутреннего стандарта (2-гидроксиинicotиновая кислота). Стандарты определяемых соединений готовили с использованием искусственной матрицы, содержащей бычий сывороточный альбумин и хлорид натрия. В матрицу добавляли исследуемые метаболиты и проводили подготовку согласно методике анализа.

Методика была валидирована по показателям селективности, линейности, точности, воспроизводимости, матричному эффекту и стабильности аналита. Валидацию проводили в соответствии с руководством по валидации биоаналитических методов FDA [19].

Методы статистического анализа

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2021. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного обеспечения MedCalc® Statistical Software v. 22.013 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). Все полученные массивы данных были проверены на нормальность распределения критерием Шапиро–Уилка. Ввиду преобладания ненормального распределения были использованы методы непараметрического анализа. Сравнительный анализ выполнялся с расчетом критерия Краскала–Уоллиса. При отвержении нулевой гипотезы ($p < 0,05$) автоматически выполнялся апостериорный тест по методу Conover для попарного сравнения групп. Для описания полученных данных использовали медиану и межквартильный размах (Me [Q1;Q3]).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У детей с ожирением вне зависимости от дальнейшей динамики были выявлено повышение содержания кинуренина в кале при исходном обследовании (табл. 1). В крови наблюдалось увеличение концентрации индол-3-лактата, индол-3-ацетата, кинуреновой, антраниловой и ксантуреновой кислот, также вне зависимости от дальнейшей динамики ожирения. Единственной специфической характеристикой детского ожирения с перспективой дальнейшей стабилизации и/или прогрессирования было повышение уровня индол-3-карбоксальдегида в кале по сравнению с детьми без ожирения.

В литературе существуют различные данные о содержании триптофановых метаболитов у детей в норме и при ожирении. Кроме того, есть единичные работы, которые демонстрируют, что содержание метаболитов обмена триптофана различается у детей разного пола [20]. В связи с чем далее мы разделили исследуемые группы на подгруппы по половому признаку и провели их сравнительный анализ. Так у девочек с ожирением вне зависимости от его дальнейшей динамики наблюдалось повышение концентрации кинуренина в кале, а также уровня индол-3-лактата, кинуреновой и ксантуреновой

кислот в крови (табл. 2), что совпадает с данными объединенных групп (мальчиков и девочек). Особенностью детского ожирения у девочек независимо от перспективы его развития было повышение уровня индол-3-акрилата в крови. Кроме того, у девочек, для которых была характерна дальнейшая стабилизация или прогрессирование ожирения, была повышена концентрация антранилата в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой.

Ключевой особенностью ожирения у девочек, склонного к стабилизации или прогрессированию ожирения, был сниженный уровень серотонина

Таблица 1. Содержание метаболитов триптофанового обмена в кале и крови у детей в норме и при регрессии или стабилизации/прогрессии ожирения

| | Контроль (n = 100) Возраст 13 [11; 15] | Регрессия (n = 66) Возраст 13 [11; 14] | Стабилизация и прогрессирование (n = 25) Возраст 14 [12; 15] |
|-------------------------|--|--|---|
| | Кал | | |
| нмоль/г | | | |
| Индол | 422 [150; 988] | 406 [226; 622] | 290 [164; 621] |
| 3-гидроксииндолацетат | 0.601 [0.282; 1.63] | 1.02 [0.397; 1.83] | 1.24 [0.419; 2.26] |
| Индол-3-акрилат | 0.105 [0.045; 0.182] | 0.106 [0.047; 0.196] | 0.144 [0.048; 0.197] |
| Индол-3-карбоксальдегид | 3.44 [1.73; 6.46] | 4.69 [1.75; 7.92] | 4.75 [1.81; 9.67] |
| Индол-3-лактат | 0.555 [0.238; 1.39] | 0.733 [0.346; 1.442] | 0.685 [0.233; 1.86] |
| Индол-3-пропионат | 10.7 [4.84; 21.4] | 14.5 [6.34; 35.3] | 14.9 [6.53; 28.5] |
| Индол-3-ацетат | 8.29 [4.12; 15.8] | 10.1 [4.23; 23.2] | 8.25 [4.41; 26.1] |
| Триптамин | 0.293 [0.083; 1.27] | 0.518 [0.133; 1.58] | 0.170 [0.070; 1.53] |
| Кинуренин | 0.281 [0.156; 0.497] | 0.357 [0.195; 0.761]* | 0.600 [0.272; 1.17]* |
| Кинуреновая кислота | 4.02 [1.04; 15.5] | 3.77 [0.934; 12.59] | 8.53 [3.05; 20.1] |
| Антраниловая кислота | 0.235 [0.129; 0.390] | 0.242 [0.139; 0.411] | 0.229 [0.103; 0.429] |
| Хинолиновая кислота | 3.21 [1.49; 6.55] | 2.32 [1.39; 4.49] | 4.56 [1.76; 8.11] |
| Ксантуреновая кислота | 0.585 [0.142; 3.07] | 0.345 [0.178; 3.73] | 1.29 [0.199; 3.51] |
| | Кровь | | |
| нмоль/л | | | |
| 3-гидроксииндолацетат | 64.1 [52.5; 78.9] | 63.3 [51.4; 78.3] | 62.7 [48.5; 70.9] |
| Индол-3-акрилат | 2.24 [1.25; 3.96] | 3.04 [1.36; 6.77] | 2.25 [0.681; 3.93] |
| Индол-3-карбоксальдегид | 31.1 [25.7; 43.6] | 36.8 [28.1; 45.1] | 37.6 [30.4; 54.9]* |
| Индол-3-лактат | 436 [327; 556] | 578 [376; 779]* | 605 [459; 967]* |
| Индол-3-пропионат | 743 [437; 1124] | 853 [372; 1428] | 770 [338; 1359] |
| Индол-3-ацетат | 987 [808; 1245] | 1201 [829; 1793]* | 1485 [899; 2082]* |
| Индол-3-бутират | 3.52 [2.21; 4.51] | 3.95 [2.33; 5.87] | 4.60 [2.55; 7.02] |
| Триптамин | 0.751 [0.615; 0.866] | 0.782 [0.611; 0.894] | 0.693 [0.615; 0.833] |
| Кинуренин | 2469 [1981; 3018] | 2569 [2127; 2988] | 2409 [2133; 2841] |
| Кинуреновая кислота | 16.5 [12.6; 20.9] | 21.3 [15.9; 27.9]* | 24.7 [18.9; 33.2]* |
| Антраниловая кислота | 23.4 [16.1; 33.1] | 33.6 [22.8; 41.9]* | 38.2 [27.7; 50.7]* |
| Хинолиновая кислота | 62.9 [45.9; 83.9] | 58.7 [43.1; 85.9] | 59.9 [45.9; 80.9] |
| Ксантуреновая кислота | 2.94 [2.18; 4.61] | 4.58 [2.29; 7.12]* | 5.28 [2.80; 6.81]* |
| Серотонин | 936 [662; 1270] | 905 [672; 1208] | 644 [560; 1033] |

Примечание: * – отличие статистически значимо по сравнению с контролем ($p < 0.05$).

Таблица 2. Содержание метаболитов триптофанового обмена в кале и крови у девочек в норме и при регрессии или стабилизации/прогрессии ожирения через 4 г.

| | Контроль (<i>n</i> = 39) Возраст 13 [11; 15] | Регрессия (<i>n</i> = 31) Возраст 13 [11; 14] | Стабилизация и прогрессирование (<i>n</i> = 14) Возраст 15 [14; 16] |
|-------------------------|---|--|---|
| нмоль/г | Кал | | |
| Индол | 254 [127; 925] | 406 [258; 713] | 381 [261; 644] |
| 3-гидроксииндолацетат | 0.466 [0.200; 1.04] | 0.857 [0.351; 1.79] | 1.05 [0.423; 1.71] |
| Индол-3-акрилат | 0.089 [0.052; 0.166] | 0.068 [0.032; 0.172] | 0.145 [0.062; 0.209] |
| Индол-3-карбоксальдегид | 3.99 [1.59; 6.36] | 5.39 [2.02; 9.18] | 3.82 [1.98; 5.71] |
| Индол-3-лактат | 0.490 [0.226; 0.979] | 0.576 [0.317; 1.46] | 0.598 [0.347; 1.09] |
| Индол-3-пропионат | 8.82 [3.86; 19.1] | 13.5 [6.08; 37.9] | 22.5 [8.61; 55.5] |
| Индол-3-ацетат | 6.75 [4.76; 11.7] | 8.39 [4.19; 19.3] | 7.92 [3.67; 19.8] |
| Триптамин | 0.353 [0.088; 1.47] | 0.431 [0.135; 2.01] | 0.163 [0.077; 0.430] |
| Кинуренин | 0.209 [0.108; 0.411] | 0.541 [0.209; 0.754]* | 0.585 [0.254; 1.19]* |
| Кинуреновая кислота | 3.24 [0.994; 10.9] | 2.19 [0.931; 8.46] | 8.76 [5.11; 20.6] |
| Антраниловая кислота | 0.211 [0.128; 0.494] | 0.272 [0.164; 0.469] | 0.226 [0.110; 0.468] |
| Хинолиновая кислота | 2.51 [1.18; 6.13] | 1.80 [1.29; 3.08] | 4.34 [1.95; 7.04] |
| Ксантуреновая кислота | 0.487 [0.123; 1.38] | 0.321 [0.187; 2.43] | 1.34 [0.31; 3.98] |
| нмоль/л | Кровь | | |
| 3-гидроксииндолацетат | 64.1 [51.6; 78.9] | 66.2 [48.4; 75.5] | 54.2 [43.5; 70.4] |
| Индол-3-акрилат | 2.14 [0.934; 3.16] | 3.73 [1.06; 5.85]* | 3.17 [2.25; 7.28]* |
| Индол-3-карбоксальдегид | 30.9 [26.0; 43.9] | 35.9 [27.9; 41.4] | 37.4 [33.2; 56.2] |
| Индол-3-лактат | 353 [264; 435] | 602 [362; 728]* | 622 [526; 895]* |
| Индол-3-пропионат | 752 [478; 111] | 895 [455; 1435] | 933 [308; 1935] |
| Индол-3-ацетат | 1025 [794; 1370] | 1142 [849; 1945] | 1318 [1006; 1771] |
| Индол-3-бутират | 4.06 [2.59; 5.01] | 4.38 [2.27; 5.27] | 4.21 [2.65; 5.74] |
| Триптамин | 0.762 [0.646; 0.967] | 0.775 [0.635; 0.899] | 0.689 [0.640; 0.892] |
| Кинуренин | 2361 [1837; 3189] | 2560 [2068; 2951] | 2403 [1864; 2617] |
| Кинуреновая кислота | 17.1 [11.8; 20.6] | 21.3 [16.4; 27.5]* | 25.1 [20.2; 33.0]* |
| Антраниловая кислота | 25.3 [18.3; 38.1] | 31.8 [22.5; 42.6] | 44.2 [30.2; 63.7]* |
| Хинолиновая кислота | 62.6 [45.8; 73.6] | 51.2 [39.1; 75.2] | 58.6 [51.4; 80.7] |
| Ксантуреновая кислота | 2.85 [2.05; 4.61] | 4.13 [2.42; 6.91]* | 4.58 [3.19; 6.51]* |
| Серотонин | 967 [725; 1301] | 934 [672; 1112] | 650 [458; 836]*† |

Примечание: * – отличие статистически значимо по сравнению с контролем ($p < 0.05$); † – отличие статистически значимо по сравнению с группой детей с ожирением с регрессией заболевания в перспективе ($p < 0.05$).

в крови, что отличало таких больных как от контрольной группы, так и от группы с ожирением у которых наблюдалась регрессия через 4 года.

Сравнение содержания метаболитов триптофана у мальчиков без ожирения и с разными динамиками ожирения в перспективе обнаружило, что при ожирении (вне зависимости от перспективы исхода) наблюдается повышение концентрации кинуреновой и антраниловой кислот в крови (табл. 3). От кон-

трольной группы ожирения у мальчиков, склонное к регрессии, отличала также концентрация ксантуреновой кислоты в крови. Ожирение со стабилизацией или прогрессированием в перспективе отличалось от контрольной группы уровнем сывороточного индол-3-ацетата. Однако нас в большей степени интересовало исходное изменение каких-либо метаболитов для групп с различной динамикой развития ожирения. И нами установлено, что ключевой

Таблица 3. Содержание метаболитов триптофанового обмена в кале и крови у мальчиков в норме и при регрессии или стабилизации/прогрессии ожирения через 4 г.

| | Контроль (n = 61) Возраст 12 [11; 14] | Регрессия (n = 35) Возраст 13 [11; 14] | Стабилизация и прогрессирование (n = 11) Возраст 13 [12; 14] |
|-------------------------|---|--|---|
| | Кал | | |
| нмоль/г | | | |
| Индол | 442 [170; 995] | 406 [195; 571] | 205 [149; 414] |
| 3-гидроксииндолацетат | 0.779 [0.371; 1.99] | 1.09 [0.625; 2.09] | 2.11 [0.448; 3.82] |
| Индол-3-акрилат | 0.114 [0.041; 0.194] | 0.135 [0.068; 0.211] | 0.144 [0.038; 0.171] |
| Индол-3-карбоксальдегид | 3.22 [1.96; 6.85] | 3.46 [1.63; 6.23] | 8.81 [1.66; 12.28] |
| Индол-3-лактат | 0.695 [0.292; 1.63] | 0.775 [0.43; 1.24] | 1.25 [0.115; 3.26] |
| Индол-3-пропионат | 11.8 [4.85; 22.6] | 14.5 [6.40; 35.3] | 9.36 [3.00; 20.2] |
| Индол-3-ацетат | 9.53 [3.77; 19.8] | 12.3 [5.20; 26.7] | 19.1 [5.86; 45.8] |
| Триптамин | 0.178 [0.082; 1.26] | 0.518 [0.133; 1.33] | 0.325 [0.053; 1.90] |
| Кинуренин | 0.319 [0.168; 0.610] | 0.354 [0.187; 0.875] | 0.616 [0.282; 1.23] |
| Кинуреновая кислота | 5.99 [1.05; 18.2] | 7.55 [2.25; 14.7] | 6.76 [0.503; 19.1] |
| Антраниловая кислота | 0.252 [0.143; 0.360] | 0.197 [0.133; 0.346] | 0.252 [0.102; 0.472] |
| Хинолиновая кислота | 3.56 [1.64; 7.27] | 2.58 [1.43; 4.85] | 4.59 [1.64; 8.97] |
| Ксантуреновая кислота | 1.11 [0.148; 3.91] | 0.741 [0.157; 4.60] | 1.23 [0.078; 9.96] |
| | Кровь | | |
| нмоль/л | | | |
| 3-гидроксииндолацетат | 64.1 [53.4; 78.9] | 61.3 [52.9; 79.5] | 63.9 [50.9; 71.7] |
| Индол-3-акрилат | 2.59 [1.31; 4.56] | 2.89 [1.55; 7.05] | 0.884 [0.149; 2.08]*† |
| Индол-3-карбоксальдегид | 32.3 [25.4; 40.1] | 37.5 [31.1; 46.2] | 43.3 [29.6; 52.8] |
| Индол-3-лактат | 489 [401; 587] | 530 [443; 871] | 511 [400; 1108] |
| Индол-3-пропионат | 737 [410; 1163] | 783 [337; 1269] | 534 [352; 1016] |
| Индол-3-ацетат | 961 [834; 1219] | 1236 [796; 1736] | 1707 [897; 2512]* |
| Индол-3-бутират | 3.04 [2.11; 4.01] | 3.66 [2.38; 5.91] | 5.62 [2.45; 7.15] |
| Триптамин | 0.729 [0.600; 0.844] | 0.786 [0.581; 0.889] | 0.695 [0.563; 0.782] |
| Кинуренин | 2515 [2089; 2919] | 2569 [2136; 3159] | 2409 [2172; 2934] |
| Кинуреновая кислота | 16.3 [13.3; 20.9] | 21.4 [15.5; 28.7]* | 22.6 [18.2; 33.2]* |
| Антраниловая кислота | 22.6 [15.6; 32.9] | 34.3 [23.1; 40.5]* | 34.7 [27.1; 42.9]* |
| Хинолиновая кислота | 63.1 [46.6; 90.4] | 62.2 [49.6; 94.4] | 60.9 [42.4; 79.1] |
| Ксантуреновая кислота | 3.13 [2.28; 4.79] | 4.68 [2.13; 8.31]* | 5.83 [2.26; 7.90] |
| Серотонин | 894 [614; 1239] | 830 [672; 1210] | 645 [621; 1308] |

Примечание: * – отличие статистически значимо по сравнению с контролем ($p < 0.05$); † – отличие статистически значимо по сравнению с группой детей с ожирением с регрессией заболевания в перспективе ($p < 0.05$).

особенностью, отличавшей ожирение у мальчиков склонное к стабилизации или прогрессированию, было снижение концентрации индол-3-акрилата в сыворотке крови. Подобная патохимическая особенность не только отличала ожирение с негативным прогнозом, но и была характерна только для мальчиков, тогда как у девочек ожирение приводило к повышению индол-3-акрилата в сыворотке крови. То есть, для различных полов установлено разнона-

правленное изменение данного триптофанового метаболита.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Вне зависимости от дальнейшей динамики развития ожирения у детей обоих полов установили повышение уровня кинуренина, антраниловой, кинуреновой и ксантуреновой кислот в сыворотке крови. Логично предположить, что повышение

кинуруенина может приводить к гиперпродукции вышеперечисленных кислот, так как они являются нижестоящими метаболитами в кинуруениновом пути. Вполне вероятно, что детское ожирение, ассоциированное именно с избыточной продукцией кинуруенина. Что в свою очередь приводит не только к внутрикишечному повышению его содержания, но и к усилению абсорбции кинуруенина, его метаболизму в организме и, как следствие, повышению концентрации его метаболитов в сыворотке крови. Изменение концентрации метаболитов кинуруенина, но не его самого, в сыворотке крови может быть ассоциировано с гиперэкспрессией генов ферментов его метаболизма (таких как IDO1, KYNU, KAT и другие), что характерно и для взрослых лиц с ожирением [21]. Подобное наблюдение укладывается в предложенную нами концепцию “кинуруенинового переключателя” [16], который срабатывает при ожирении и характеризуется интенсификацией именно кинуруенинового пути утилизации триптофана на фоне провоспалительной стимуляции [22]. Таким образом данный “переключатель” срабатывает не только у взрослых, что было описано нами ранее, а и у детей. Повышение кинуруенина и кислот его производных нельзя рассматривать как показатели отличающие различные варианты течения ожирения, а лишь рассматривать как общеметаболическую характеристику детей с ожирением.

Следует отметить и активацию индольного пути обмена триптофана у детей с ожирением так как повышаются индол-3-лактат и индол-3-ацетат в сыворотке крови, но их повышение не позволяет нам прогнозировать течение ожирения. Полученные нами данные о повышении индол-3-ацетата, индол-3-лактата, антраниловой кислоты, кинуруеновой и ксантуруеновой кислот для детей с ожирением подтверждаются данными и других исследователей [23].

Особенностью детей со стабилизацией или прогрессом ожирения в перспективе (особенно у девочек) было повышение индол-3-карбоксальдегида в сыворотке крови. Другой исследовательской группой на мышинной модели было показано, что сывороточный индол-3-карбоксальдегид негативно ассоциирован с ожирением [24]. Возможно, выявленное нами повышение концентрации индол-3-карбоксальдегида может быть компенсаторной реакцией на другие факторы, опосредующие стабилизацию или прогрессирование ожирения, и безусловно требуются дополнительные исследования для выявления роли данного метаболита триптофана в патогенезе ожирения. Однако, при формировании группы риска для детей с ожирением возможно учитывать содержание ин-

дол-3-карбоксальдегида в сыворотке крови как потенциального предиктора стабилизации/прогресса ожирения у детей обоих полов.

Характерной особенностью ожирения у девочек с перспективой стабилизации или прогрессирующего через четыре года было низкое содержание серотонина в сыворотке крови. Образование серотонина в организме, по всей видимости, зависит от женских половых гормонов и лептина, а может и других адипокинов. Следует отметить, что уровень лептина зависит от пола и резко повышается в пубертатном периоде [25] или при преждевременном половом созревании [26]. Серотонин продуцирует как микробиота кишечника, так и энтероциты [27]. Известно, что именно продукция серотонина в клетках кишечника является основным источником его для сыворотки крови [28]. При этом синтез серотонина клетками кишечника находится под влиянием сигнальных молекул кишечной микробиоты [29, 30]. Так, например, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) — продукты микробиотического происхождения регулируют экспрессию триптофангидроксилазы (триптофан-5-монооксигеназы) в кишечнике, влияя на синтез серотонина [31]. В настоящее время, точно не известен вклад кишечной микробиоты в содержание сывороточного серотонина. Однако нами установлено, что нет статистически значимой разницы содержания серотонина в кале у здоровых детей и у детей с ожирением. Это позволяет нам предположить, что именно клетки кишечника и являются главными поставщиками серотонина в кровь, как об этом пишут некоторые исследователи [27]. Кроме того, снижение серотонина в сыворотке крови у девочек при ожирении с перспективой стабилизации или прогрессирующего можно объяснить тем, что триптофан в кишечнике в большей степени шунтируется на кинуруениновый путь. Так при ожирении содержание кинуруенина в кале становится выше, а содержание серотонина в крови — ниже. Важно, что снижение серотонина, проявляющего анорексигенный эффект, будет приводить к повышению аппетита [22] и потенциально к развитию и/или прогрессирующему ожирению. При этом известно, что низкий уровень серотонина снижает экспрессию окклюдина, что вполне логично ослабляет мукозальный барьер. Ослабление мукозального барьера приводит к увеличению проницаемости кишечника и развитию, так называемого, синдрома повышенной проницаемости кишечника. Последний был зарегистрирован у пациентов с диагнозом синдром раздраженного кишечника [32]. Таким образом, сниженная концентрация серотонина может опосредовать повышение проницаемо-

сти кишечной стенки, что является одним из патогенетических звеньев развития ожирения [33].

Особенностью ожирения, склонного к стабилизации и/или прогрессированию, у мальчиков было снижение сывороточной концентрации индол-3-акрилата. Индол-3-акрилат регулирует экспрессию гена муцина (*Muc2*), проявляет антиоксидантный и противовоспалительный эффект [34], что может позитивно отражаться на состоянии кишечной стенки. Кроме того, индол-3-акрилат является непосредственным предшественником индол-3-пропионата. Интересно, что индол-3-пропионат является одним из лигандов рецептора прегнана X (pregnane X receptor, PXR), связываясь с которым проявляет противовоспалительный эффект [35]. В целом PXR представляет собой рецептор для широкого спектра лигандов, включая и половые гормоны [36]. Было показано, что PXR обладает половым диморфизмом: для самок-мышей характерна сильная конститутивная роль PXR в поддержании экспрессии генов, вовлеченных в иммунный ответ, тогда как большинство чувствительных к микробиоте генов были PXR-зависимыми в печени у самцов, но не у самок [37]. При этом, взаимодействие микробиоты и PXR контролирует также метаболизм жирных кислот и, как следствие, липидный обмен [37]. Возможно, у мальчиков ввиду меньшего уровня женских половых гормонов, значение стимуляции PXR индол-3-пропионатом играет большую роль в контексте регуляции генов иммунного ответа и липидного обмена, чем у девочек. Истощение индол-3-акрилата, отмеченное нами у мальчиков с перспективой стабилизации или прогрессирующего ожирения, может расцениваться как возможный фактор риска дальнейшего истощения сывороточного пула индол-3-пропионата, что приводит к недостаточно эффективной стимуляции PXR. Учитывая противовоспалительный эффект PXR и его роль в регуляции липидного обмена, нехватка его лигандов может быть одним из факторов стабилизации или прогрессирующего ожирения у мальчиков.

ВЫВОДЫ

На сегодняшний день большинство исследований причин и метаболических проявлений ожирения сосредоточено на небольшом количестве прямых предикторов ожирения, а не на тестировании сложных моделей, которые рассматривают многофакторную природу происхождения ожирения на раннем этапе развития. В настоящее время отсутствуют какие-либо четкие биохимические прогностические критерии, предсказывающие течение ожирения у детей через несколько лет. При этом высоко специфическое прогнозирование могло бы

быть направлено на профилактику стабилизации и прогрессии ожирения в выявленных группах риска. Содержание метаболитов обмена триптофана в кале и/или крови детей больных ожирением может отражать потенциальный прогноз — будет ли регресс или прогресс заболевания через несколько лет. Проведенная нами работа указывает на то, что при поиске показателей динамики развития ожирения следует обязательно учитывать пол ребенка. В качестве индикатора, ассоциированного со стабилизацией или прогрессирующим ожирением у девочек, может рассматриваться снижение сывороточной концентрации серотонина. У мальчиков, склонных к стабилизации или прогрессирующему ожирению, в качестве такого показателя может выступать сниженный уровень индол-3-акрилата в сыворотке крови.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

О.П.Ш. — подготовка первичных данных, идея статьи и написание разделов статьи; Колесникова И.М.К. — статистическая обработка данных и написание разделов статьи; Е.М.Я. — статистическая обработка данных и написание разделов статьи; С.С.К. — написание разделов статьи, подготовка рисунков; А.М.Г. — подготовка первичных данных и консультирование; С.А.Р. — финальная правка статьи; А.В.Ш. — идея исследования и статьи, научное консультирование и финальная правка статьи.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены Локальным независимым этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России протокол № 186 от 26.06.2019 г. Каждый участник исследования дал добровольное письменное информированное согласие после получения разъяснений о потенциальных рисках и преимуществах, а также о характере предстоящего исследования.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена на основании результатов, полученных в ходе реализации Соглашения о предоставлении гранта в форме субсидий из федерального бюджета на осуществление государственной поддержки создания и развития научных центров мирового уровня, выполняющих исследования и разработки по приоритетам научно — технологического развития от 20 апреля 2022 года № 075-15-2022-310.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdra-voohran-2021.pdf>
2. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, Borghi C, Gabbianelli R, Mazur A, Herceg-čavrak V, Lopez-Valcarcel BG, Brzeziński M, Lurbe E, Wühl E (2021) Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients* 13: 4176. <https://doi.org/10.3390/NU13114176>
3. Leerkes EM, Buehler C, Calkins SD, Shriver LH, Wideman L (2020) Protocol for iGrow (Infant Growth and Development Study): biopsychosocial predictors of childhood obesity risk at 2 years. *BMC Public Health* 20: 1912. <https://doi.org/10.1186/S12889-020-10003-0>
4. Lischka J, Schanzer A, Baumgartner M, de Gier C, Greber-Platzer S, Zeyda M (2022) Tryptophan Metabolism Is Associated with BMI and Adipose Tissue Mass and Linked to Metabolic Disease in Pediatric Obesity. *Nutrients* 14: 286. <https://doi.org/10.3390/NU14020286>
5. Lee EY, Yoon KH (2018) Epidemic obesity in children and adolescents: risk factors and prevention. *Front Med* 12: 658–666. <https://doi.org/10.1007/S11684-018-0640-1>
6. Chong B, Jayabaskaran J, Kong G, Chan YH, Chin YH, Goh R, Kannan S, Ng CH, Loong S, Kueh MTW, Lin C, Anand VV, Lee ECZ, Chew HSJ, Tan DJH, Chan KE, Wang JW, Muthiah M, Dimitriadis GK, Hausenloy DJ, Mehta AJ, Foo R, Lip G, Chan MY, Mamas MA, le Roux CW, Chew NWS (2023) Trends and predictions of malnutrition and obesity in 204 countries and territories: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *EClinicalMedicine* 57: 101850. <https://doi.org/10.1016/J.ECLINM.2023.101850>
7. Zhao X, Niu Y, Zhao XL, Ruan HJ, Xiang Y, Wang LY, Feng Y, Tang QY (2023) Associations Between Serum TNF- α , IL-6, hs-CRP and GLMD in Obese Children and Adolescents: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes* 16: 3915–3923. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S434482>
8. Liaqat H, Parveen A, Kim SY (2022) Neuroprotective Natural Products' Regulatory Effects on Depression via Gut-Brain Axis Targeting Tryptophan. *Nutrients* 14: 3270. <https://doi.org/10.3390/NU14163270>
9. Shestopalov AV, Shatova OP, Zabolotneva AA, Gaponov AM, Moskaleva NE, Appolonova SA, Makarov VV, Yudin SM, Rumyantsev AG, Roumiantsev SA (2021) Coupling features of intestinal and serum indole pools in obesity. *Problems of Biological Medical and Pharmaceutical Chemistry* 24: 3–12. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-10-01>
10. Shestopalov A V., Shatova OP, Gaponov AM, Moskaleva NE, Appolonova SA, Tutelyan AV, Makarov VV, Yudin SM, Rumyantsev SA (2020) The study of tryptophan metabolite concentrations in blood serum and fecal extracts from obese children. *Biomed Khim* 66: 494–501. <https://doi.org/10.18097/PBMC20206606494>
11. Di Ciaula A, Bonfrate L, Khalil M, Garruti G, Portincasa P (2023) Contribution of the microbiome for better phenotyping of people living with obesity. *Rev Endocr Metab Disord* 24: 839–870. <https://doi.org/10.1007/S11154-023-09798-1>
12. Ambroselli D, Masciulli F, Romano E, Catanzaro G, Besharat ZM, Massari MC, Ferretti E, Migliaccio S, Izzo L, Ritieni A, Grosso M, Formichi C, Dotta F, Frigerio F, Barbiera E, Giusti AM, Ingallina C, Mannina L (2023) New Advances in Metabolic Syndrome, from Prevention to Treatment: The Role of Diet and Food. *Nutrients* 15: 640. <https://doi.org/10.3390/NU15030640>
13. Kozieł K, Urbanska EM (2023) Kynurenine Pathway in Diabetes Mellitus—Novel Pharmacological Target? *Cells* 12: 460. <https://doi.org/10.3390/CELLS12030460>
14. Hou Y, Li J, Ying S (2023) Tryptophan Metabolism and Gut Microbiota: A Novel Regulatory Axis Integrating the Microbiome, Immunity, and Cancer. *Metabolites* 13: 111. <https://doi.org/10.3390/METABO13111166>
15. Shatova OP, Shestopalov AV (2023) Tryptophan Metabolism: A New Look at the Role of Tryptophan Derivatives in the Human Body. *Biology Bulletin Reviews* 13: 81–91. <https://doi.org/10.1134/S2079086423020068>
16. Shestopalov AV, Shatova OP, Karbyshev MS, Gaponov AM, Moskaleva NE, Appolonova SA, Tutelyan AV, Makarov VV, Yudin SM, Roumiantsev SA (2022) “Kynurenine switch” and obesity. *Bulletin of Siberian Medicine* 20: 103–111. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-103-111>
17. Correa-Burrows P, Rogan J, Blanco E, East P, Lozoff B, Gahagan S, Burrows R (2021) Resolving early obesity leads to a cardiometabolic profile within normal ranges at 23 years old in a two-decade prospective follow-up study. *Sci Rep* 11: 18927. <https://doi.org/10.1038/S41598-021-97683-9>
18. Peterkova VA, Bezlepkina OB, Bolotova NV, Bogova EA, Vasyukova OV, Girsh YV, Kiyayev AV, Kostrova IB, Malievskiy OA, Mikhailova EG, Okorokov PL, Petryaykina EE, Taranushenko TE, Khranova EB (2021) Clinical guidelines “Obesity in children”. *Problems of Endocrinology* 67: 67–83. <https://doi.org/10.14341/probl12802>
19. Bioanalytical Method Validation. Guidance for Industry. September 2013. Revision 1. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration
20. Tan KML, Tint MT, Kothandaraman N, Yap F, Godfrey KM, Lee YS, Tan KH, Gluckman PD, Chong YS, Chong MFF, Eriksson JG, Cameron-Smith D (2022) Association of plasma kynurenine pathway metabolite concentrations with metabolic health risk in prepubertal Asian children. *Int J Obes (Lond)* 46: 1128–1137. <https://doi.org/10.1038/S41366-022-01085-4>
21. Favennec M, Hennart B, Caiazzo R, Leloire A, Yengo L, Verbanck M, Arredouani A, Marre M, Pigeyre M, Bessede A, Guillemin GJ, Chinetti G, Staels B, Pattou F, Balkau B, Allorge D, Froguel P, Poulain-Godefroy O (2015) The ky-

- nurenine pathway is activated in human obesity and shifted toward kynurenine monooxygenase activation. *Obesity* (Silver Spring) 23: 2066–2074.
<https://doi.org/10.1002/OBY.21199>
22. *Tan KML, Tint MT, Kothandaraman N, Michael N, Saldananathan SA, Velan SS, Fortier MV, Yap F, Tan KH, Gluckman PD, Chong YS, Chong MFF, Lee YS, Godfrey KM, Eriksson JG, Cameron-Smith D* (2022) The Kynurenine Pathway Metabolites in Cord Blood Positively Correlate with Early Childhood Adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 107: e2464–e2473.
<https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAC078>
 23. *Zhang S, Dang Y* (2022) Roles of gut microbiota and metabolites in overweight and obesity of children. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13: 994930.
<https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.994930/PDF>
 24. *Shan S, Qiao Q, Yin R, Zhang L, Shi J, Zhao W, Zhou J, Li Z* (2023) Identification of a Novel Strain *Lactobacillus Reuteri* and Anti-Obesity Effect through Metabolite Indole-3-Carboxaldehyde in Diet-Induced Obese Mice. *J Agric Food Chem* 7: 3239–3249.
<https://doi.org/10.1021/ACS.JAFC.2C05764>
 25. *Misch M, Puthanveetil P* (2022) The Head-to-Toe Hormone: Leptin as an Extensive Modulator of Physiologic Systems. *Int J Mol Sci* 23: 5439.
<https://doi.org/10.3390/IJMS23105439>
 26. *Zurita-Cruz JN, Villasis-Keever MA, Manuel-Apolinar L, Damasio-Santana L, Garrido-Magaña E, Rivera-Hernández A de J* (2023) Leptin/adiponectin ratio as a prognostic factor for increased weight gain in girls with central precocious puberty. *Front Endocrinol (Lausanne)* 14: 1101399.
<https://doi.org/10.3389/FENDO.2023.1101399/PDF>
 27. *Dicks LMT* (2022) Gut Bacteria and Neurotransmitters. *Microorganisms* 10: 1838.
<https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS10091838>
 28. *Mawe GM, Hoffman JM* (2013) Serotonin signalling in the gut — functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10: 473–486.
<https://doi.org/10.1038/NRGASTRO.2013.105>
 29. *Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY* (2015) Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 161: 264–276.
<https://doi.org/10.1016/J.CELL.2015.02.047>
 30. *Mandić AD, Woting A, Jaenicke T, Sander A, Sabrowski W, Rolle-Kampczyk U, von Bergen M, Blaut M* (2019) *Clostridium ramosum* regulates enterochromaffin cell development and serotonin release. *Sci Rep* 9: 1177.
<https://doi.org/10.1038/S41598-018-38018-Z>
 31. *Legan TB, Lavoie B, Mawe GM* (2022) Direct and indirect mechanisms by which the gut microbiota influence host serotonin systems. *Neurogastroenterology and motility* 34: e14346.
<https://doi.org/10.1111/NMO.14346>
 32. *Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP* (2015) Breaking down the barriers: The gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci* 9: 392.
<https://doi.org/10.3389/FNCEL.2015.00392/PDF>
 33. *Portincasa P, Bonfrate L, Khalil M, De Angelis M, Calabrese FM, D'amato M, Wang DQH, Di Ciaula A* (2021) Intestinal Barrier and Permeability in Health, Obesity and NAFLD. *Biomedicines* 10: 83.
<https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES10010083>
 34. *Wlodarska M, Luo C, Kolde R, d'Hennezel E, Annand JW, Heim CE, Krastel P, Schmitt EK, Omar AS, Creasey EA, Garner AL, Mohammadi S, O'Connell DJ, Abubucker S, Arthur TD, Franzosa EA, Huttenhower C, Murphy LO, Haiser HJ, Vlamakis H, Porter JA, Xavier RJ* (2017) Indoleacrylic Acid Produced by Commensal *Peptostreptococcus* Species Suppresses Inflammation. *Cell Host Microbe* 22: 25–37.e6.
<https://doi.org/10.1016/J.CHOM.2017.06.007>
 35. *Flannigan KL, Nieves KM, Szczepanski HE, Serra A, Lee JW, Alston LA, Ramay H, Mani S, Hirota SA* (2023) The Pregnane X Receptor and Indole-3-Propionic Acid Shape the Intestinal Mesenchyme to Restrain Inflammation and Fibrosis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 15:765–795.
<https://doi.org/10.1016/J.JCMGH.2022.10.014>
 36. *Ma X, Idle JR, Gonzalez FJ* (2008) The pregnane X receptor: from bench to bedside. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 4: 895–908.
<https://doi.org/10.1517/17425255.4.7.895>
 37. *Barretto SA, Lasserre F, Huillet M, Régnier M, Polizzi A, Lippi Y, Fougerat A, Person E, Bruel S, Bétoulières C, Naylies C, Lukowicz C, Smati S, Guzylack L, Olier M, Théodorou V, Mselli-Lakhal L, Zalko D, Wahli W, Loiseau N, Gamet-Payraastre L, Guillou H, Ellero-Simatos S* (2021) The pregnane X receptor drives sexually dimorphic hepatic changes in lipid and xenobiotic metabolism in response to gutmicrobiota in mice. *Microbiome* 9: 93.
<https://doi.org/10.1186/S40168-021-01050-9>

LEVEL OF TRYPTOPHAN SIGNALING MOLECULES IN CHILDREN WITH DIFFERENT DYNAMICS OF OBESITY DEVELOPMENT

**O. P. Shatova^{a, b, #}, I. M. Kolesnikova^{a, c}, E. M. Yagodkina^a, S. S. Kaydoshko^a,
A. M. Gaponov^d, S. A. Roumiantsev^{a, c} and A. V. Shestopalov^{a, c}**

^a Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

^b Peoples's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

^c National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

^d Research Center for Digital and Translational Biomedicine "Center for Molecular Health", Moscow, Russia

[#] e-mail: shatova.op@gmail.com

The high incidence of obesity in children is an extremely pressing problem in the modern health care system of many countries. There is an increase in the incidence of obesity in children in Russia, which is dangerous not only due to the development of somatic concomitant pathologies, but also to a violation of the social adaptation of children. Without a doubt, the search for early biochemical indicators of stabilization and progress of obesity in older age is very important for the formation of a risk group and timely prevention of the development of obesity and its complications. Our study showed that when assessing the various dynamics of obesity development, it is necessary to take into account the gender of the child, which is ignored in many cases. A decrease in serum serotonin concentrations may be considered as an indicator associated with the stabilization or progression of obesity in girls. Whereas in boys prone to stabilization and/or progression of obesity, a reduced serum level of indole-3-acrylate may act as a predictor marker.

Keywords: childhood obesity, tryptophan metabolism, predictors of obesity, serotonin, indole-3-acrylate